

Патогенетические аспекты развития депрессивных и тревожных расстройств у больных с церебральным инсультом

Е.А. Петрова, О.С. Брусов, И.В. Кичук

Обследовано 78 больных с впервые возникшим церебральным инсультом. Спектр аффективных нарушений включал постинсультные депрессии, генерализованное тревожное расстройство, псевдопостинсультные депрессии. Исследование уровня тромбоцитарного серотонина (ТС) позволило сделать заключение о том, что уровень ТС в 1-е сутки инсульта и динамика его изменений к 28-м суткам связаны с развитием у больных постинсультных аффективных нарушений. Развитие тревожно-депрессивных расстройств в остром периоде инсульта связано с локализацией очага поражения головного мозга. Фактором риска развития отсроченных аффективных расстройств может служить низкий уровень ТС у больных в 1-е сутки инсульта.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные аффективные расстройства, тромбоцитарный серотонин.

Введение

Одним из факторов, влияющих на процесс реабилитации пациентов с инсультом, является формирование целого комплекса психопатологических состояний. Психическая патология может не только выходить на первый план, но и быть определяющей в восстановлении двигательных и речевых функций больного, его социальной и бытовой адаптации, влияя на показатели смертности.

По данным разных исследований, распространенность аффективных нарушений после инсульта достигает 30–60%, наиболее частыми среди них являются депрессивные нарушения [2–5, 10, 12, 15, 20, 41]. Кроме того, более 50% пациентов, перенесших инсульт, страдают тревожно-депрессивными расстройствами [9, 21, 28, 37]. Выявлено, что генерализованное тревожное расстройство (ГТР) влияет на многие клинические аспекты постинсультной депрессии (ПД), включая ее начало, продолжительность, степень тяжести, реакцию на терапию [4, 6, 11].

Генез возникающих при инсульте психопатологических состояний весьма сложен и недостаточно изучен. На протяжении многих лет основной причиной развития ПД считалась лишь психогенная реакция на возникшую инвалидизацию [18]. Однако в последующих исследованиях было установлено, что риск развития депрессии у пациентов с

инсультом в 4–5 раз выше, чем у больных с ортопедической патологией, имеющих сходную степень физической дезадаптации [30, 32, 42].

По данным ряда авторов, возникновение постинсультных аффективных расстройств обусловлено дисфункцией определенных областей мозга, приводящей к разрыву моноаминергических путей и нарушению трансмиссии биогенных аминов [7, 33, 38].

В настоящее время накоплен большой клинико-экспериментальный материал, указывающий на то, что в основе патогенетических механизмов развития как тревоги, так и депрессии лежит дисфункция нейротрансмиттерных систем в центральной нервной системе (ЦНС), среди которых важнейшее значение придается серотониновой системе [1, 8, 13, 23, 24, 27, 35]. Серотониновые нейроны составляют лишь 2–3% от всех нейронов головного мозга. Однако роль этой популяции нейронов очень велика, так как считается, что они выполняют тоническую функцию, влияя на все нейротрансмиттерные системы головного мозга. Аффективные процессы регулируются аркообразно восходящими терминалями, которые заканчиваются в различных мозговых структурах: в лимбико-ретикулярном комплексе, подкорковых ядрах и, преимущественно, в лобной коре больших полушарий головного мозга [25]. Предполагается существование нейроанатомических предпосылок развития аффективных расстройств, включающих нейрохимические изменения в постинсультном периоде [32, 33, 36].

Для оценки активности серотониновой системы при психических расстройствах общепринятым является использование тромбоцитов в качестве доступной модели серотониновой системы ЦНС. Это обусловлено тем, что у тромбоцитов и серотонинергических нейронов идентичны рецепторы, система везикуляции и захвата серотонина, а также система генетического кодирования серотонинового транспортера [14, 29]. По данным литературы, снижение

Елизавета Алексеевна Петрова – докт. мед. наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, вед. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, Москва.

Олег Сергеевич Брусов – канд. биол. наук, рук. лаборатории клинической биохимии ФГБУ “Научный центр психического здоровья” РАМН, Москва.

Ирина Викторовна Кичук – канд. мед. наук, ассистент кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта.

способности захвата серотонина тромбоцитами, уменьшение плотности серотониновых рецепторов являются маркерами депрессии [13, 26, 40]. Однако эти исследования проводились в основном при эндогенных формах депрессии, постинсультные аффективные расстройства остаются малоизученными.

Целью исследования явилось изучение патогенетических механизмов развития депрессивных и тревожных расстройств у больных с церебральным инсультом.

Материал и методы

Работа проводилась на базе нейрореанимационного и неврологического отделений московской городской клинической больницы № 31. В исследование включено 78 пациентов (38 женщин (48,7%), 40 мужчин (51,3%), средний возраст $65,4 \pm 11,3$ года) с впервые возникшим церебральным ишемическим инсультом различной локализации, включая больных с афатическими расстройствами, поступивших в стационар в 1-е сутки развития заболевания. Критериями исключения являлись сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, алкоголизм.

Для объективизации тяжести состояния больного, выраженности очагового неврологического дефицита, регистрации динамики состояния пациента использовали шкалу инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health (NIH) Stroke scale) на 1-е, 7-е, 14-е, 28-е сутки и 3-й, 6-й и 12-й месяцы от момента развития заболевания.

Обследование и оценку психического состояния больных проводили с использованием клинического и клиникатоамнестического методов. Нозологическую диагностику депрессии и тревожных расстройств проводили в соответствии с критериями DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств) и Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Для стандартизированной оценки психического статуса использовали шкалы Гамильтона (HAM-A (Hamilton Anxiety Scale – шкала тревоги Гамильтона) и HDRS, или HAM-D (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression – шкала Гамильтона для оценки депрессии), госпитальную шкалу тревоги и депрессии, шкалу для оценки депрессии у больных с афазией, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE – Mini-Mental State Examination) на 1-е, 7-е, 14-е, 28-е сутки, 3-й, 6-й и 12-й месяцы от начала развития инсульта.

Кроме того, всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови на 1-е и 28-е сутки заболевания. Определяли содержание тромбоцитарного серотонина (ТС) спектрофлуориметрическим методом по P. Frattini et al. и активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) по I. Shcherbakova et al. [17, 34]. Определение уровня ТС проводилось на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ “Научный центр психического здоровья” РАМН.

Для определения нормативных значений ТС была набрана группа из 23 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Для уточнения локализации, размера и характера поражения головного мозга всем больным проводилась компьютерная томография головного мозга на аппарате CT Sytec 2000i (General Electric MS) и/или магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате Vectra 0,5 T (General Electric MS). Патогенетический вариант инсульта уточняли при помощи ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и шеи на аппаратах Nicolet Companion III и “Ангиодин” (“БИОСС”), дуплексного сканирования с помощью аппарата Technos MP (Esaote), при необходимости проводили эхокардиографию; также выполняли клинические и биохимические анализы крови, исследования свертываемости и реологии крови.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 15.

Результаты и обсуждение

Аффективные нарушения были выявлены у большинства обследованных – у 79,5% ($n = 62$). Среди них были выделены ПД, которые наблюдались у 28 больных, ГТР отмечалось у 22 больных. Кроме того, у 12 пациентов имела место псевдопостинсультная депрессия. У 20,5% пациентов ($n = 16$) психических нарушений выявлено не было, и они составили группу сравнения.

При анализе сроков возникновения аффективных расстройств было выявлено, что депрессии возникали в основном в остром (48% случаев) и раннем восстановительном (41% случаев) периодах инсульта и лишь у 11% больных – в позднем восстановительном периоде; ГТР в 2,5 раза чаще наблюдалось в остром периоде инсульта, чем в раннем восстановительном, и наиболее редко (2% случаев) возникло спустя 12 мес от начала заболевания.

При определении уровня ТС было выявлено, что в 1-е сутки у всех больных с инсультом концентрация серотонина в тромбоцитах не отличалась от таковой у здоровых доноров. К 28-м суткам его концентрация повышалась статистически значимо ($p = 0,02$).

Была обнаружена прямая корреляционная связь между приростом уровня ТС от 1-х к 28-м суткам инсульта и размером очага поражения головного мозга, т.е. чем больше очаг поражения, тем выше прирост ТС ($r = 0,54$; $p = 0,004$) (табл. 1).

На основании данных литературы можно предположить, что наблюдаемое нами повышение уровня серотонина к 28-м суткам церебрального инсульта у больных со средними и большими размерами очага инфаркта является следствием активного воспалительного процесса, что, согласно последним исследованиям, сопровождается постепенным снижением Т-клеточного иммунитета и уменьшением продукции γ -интерферона с последующей активацией белка-переносчика серотонина [16, 22, 39]. Это, в

Таблица 1. Динамика уровня ТС в зависимости от размера очага поражения (t-тест)

Переменные	Малый и лакунарный очаги	Средний и большой очаги	t	df	p
ТС, нмоль/10 ⁹ тромбоцитов					
1-е сутки	6,380	6,215	0,307	45	0,7602
28-е сутки	4,890	10,181*	-3,068	25	0,0051
разница между 1-ми и 28-ми сутками	-1,490	3,966*	-3,102	24	0,0049
α ₁ -ПИ, ед.	43,323	53,233*	5,81	32	0,0001

* Различия достоверны.
Обозначения: df – degrees of freedom (степени свободы).

свою очередь, приводит к повышению содержания серотонина в тромбоцитах.

Дополнительным свидетельством активного воспаления в этой группе больных явилось значительное повышение относительно нормы в 1-е сутки инсульта уровня α₁-ПИ – одного из маркеров острой фазы воспаления (p = 0,0001). Для всей группы больных с ишемическим инсультом была выявлена положительная корреляционная связь между размером очага инфаркта и содержанием в сыворотке крови α₁-ПИ на 1–3-е сутки инсульта (r = 0,40; p = 0,023) (см. табл. 1).

У больных с малыми очагами церебрального поражения не наблюдалось достоверных изменений в содержании ТС между 1–3-ми и 28-ми сутками инсульта. В этой группе также не отмечалось достоверного повышения уровня α₁-ПИ в 1-е сутки инсульта (43,3 ± 12,1 ед., t = 0,98; p = 0,34), что свидетельствует об отсутствии заметного воспалительного процесса в очаге инфаркта.

Кроме того, была выявлена достоверная взаимосвязь между тяжестью состояния больных в 1-е сутки заболевания (оцененной по шкале NIH) и содержанием ТС в этот период. У больных с низким содержанием ТС (достоверно ниже нормы) отмечалось более тяжелое состояние, чем у больных с достоверно повышенными относительно нормы значениями ТС (t = -2,07; p = 0,04).

Таблица 2. Средний уровень ТС у больных с аффективными нарушениями, развившимися в остром периоде инсульта и отсроченно

Виды расстройств	Уровень ТС, нмоль/10 ⁹ тромбоцитов			
	1-е сутки		28-е сутки	
	ОП	РВП + ПВП	ОП	РВП + ПВП
Депрессия	5,3 ± 0,9	4,7 ± 1,6	11,3 ± 2,4	8,1 ± 1,9
Тревожные расстройства	5,9 ± 1,8	5,2 ± 2,1	9,7 ± 2,6	9,0 ± 1,7
ППИД	5,9 ± 1,9	–	7,1 ± 1,1	–
Группа сравнения	6,1 ± 1,5	–	6,2 ± 1,8	–

Обозначения: ОП – острый период инсульта, ПВП – поздний восстановительный период инсульта, ППИД – псевдопостинсультная депрессия, РВП – ранний восстановительный период инсульта.

Полученные данные согласуются с исследованиями, в которых установлено, что у больных в остром периоде ишемического инсульта в ответ на гипоксию и некроз клеток головного мозга наблюдается резкая активация секреции провоспалительных интерлейкинов, комплемента, фактора некроза опухоли α, что приводит к активации ферментов метаболизма триптофана (индоламин-2,3-диоксигеназы в микроглии мозга и триптофан-2,3-диоксигеназы в астроглии мозга) и, как следствие, к запуску альтернативного пути метаболизма триптофана до кинуреновой кислоты [22, 29]. Кинуреновая кислота по своему действию является антагонистом серотонина. При этом резко снижается скорость превращения триптофана в серотонин.

Этот альтернативный путь, в норме не имеющий важного значения в метаболизме триптофана, становится определяющим у больных с ишемическим инсультом [19]. При этом резко снижается скорость превращения триптофана в серотонин. Его концентрация в мозге (и в тромбоцитах) снижается в зависимости от тяжести состояния больного.

Активация синтеза в ЦНС при ишемическом инсульте целого ряда соединений, имеющих выраженное психотропное действие (кинуреновой кислоты, кинуренина, хинолиновой и пиколиновой кислот), а также снижение содержания серотонина и мелатонина являются биохимическим основанием для формирования различных постинсультных психических расстройств (депрессии, тревожных расстройств, различных фобических состояний, когнитивных нарушений).

У больных с аффективными расстройствами отмечались колебания уровня серотонина в отличие от больных без аффективных нарушений и с псевдопостинсультной депрессией. Поскольку аффективные расстройства возникали в разные сроки от начала инсульта, был проведен анализ динамики концентрации ТС у больных с развитием аффективных нарушений в остром периоде инсульта и отсроченно (табл. 2).

При исследовании уровня ТС у больных с аффективными нарушениями, развившимися в остром периоде инсульта, была выявлена взаимосвязь с локализацией очага поражения головного мозга. Так, у больных с депрессивными расстройствами отмечалось достоверное исходное снижение

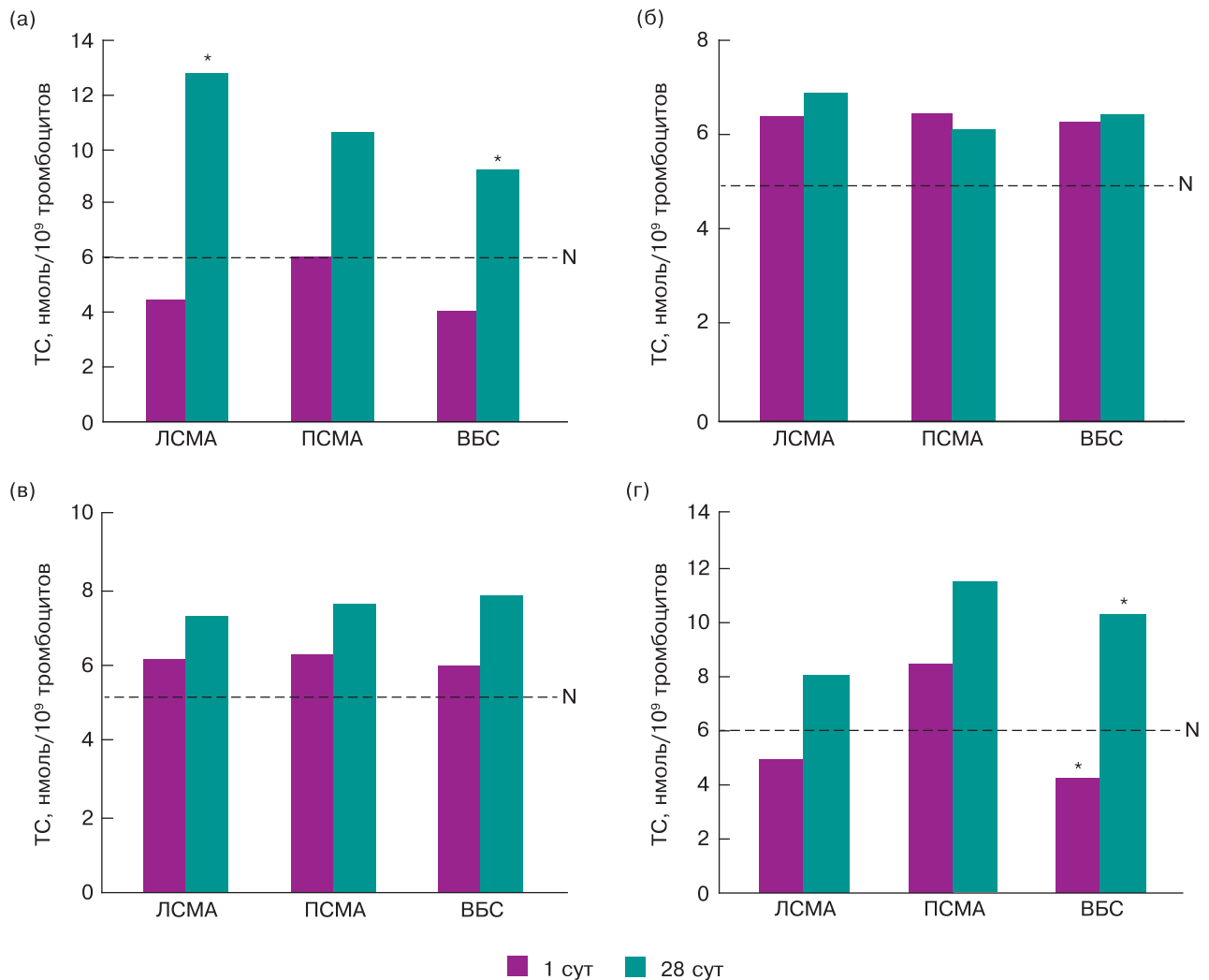


Рис. 1. Уровень ТС у больных с аффективными нарушениями, развивающимися в остром периоде инсульта, при различной локализации очага церебрального поражения. а – группа с депрессией; б – группа сравнения; в – группа с псевдопостинсультной депрессией; г – группа с ГТР. * $p < 0,005$. ВБС – вертебрально-базиллярная система, ЛСМА – левая среднемозговая артерия, ПСМА – правая среднемозговая артерия. N – норма.

уровня ТС относительно нормы ($p = 0,002$) с дальнейшим его выраженным (в 2–3 раза) повышением при локализации очага в левом полушарии головного мозга и структурах вертебрально-базиллярной системы, что статистически отличалось от показателей больных без аффективных расстройств и больных с псевдопостинсультной депрессией ($p = 0,03$) (рис. 1). У больных с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами также отмечалось достоверное снижение уровня ТС с последующим его повышением при локализации очага в вертебрально-базиллярной системе ($p = 0,004$ и $p = 0,002$ соответственно) (см. рис. 1).

Кроме того, у больных с ГТР выявлено достоверное повышение уровня ТС в 1-е сутки инсульта ($p = 0,007$) при локализации очага поражения в правом полушарии головного мозга. Так, и по данным некоторых авторов, у части больных с эндогенными тревожными расстройствами отмечается гиперфункция серотониновой системы [8].

Было обнаружено, что низким значениям ТС в 1-е сутки инсульта соответствует достоверно более выраженная депрессия на 7-е сутки заболевания, оцененная по шкале Гамильтона ($p < 0,05$).

Таким образом, развитие аффективных расстройств в остром периоде инсульта, вероятно, обусловлено поражением определенных областей мозга, связанных с серотониновой трансмиссией. Полученные нами результаты согласуются с некоторыми данными литературы о преимущественном развитии ПД при поражении левой лобной доли и базальных ганглиев [31, 38].

Кроме того, у больных с аффективными нарушениями, развившимися в остром периоде, отмечается выраженный прирост уровня ТС к 28-м суткам инсульта по сравнению с показателями больных без психических расстройств. При изучении взаимосвязи прироста уровня ТС с тяжестью депрессивных расстройств была выявлена прямая корреля-

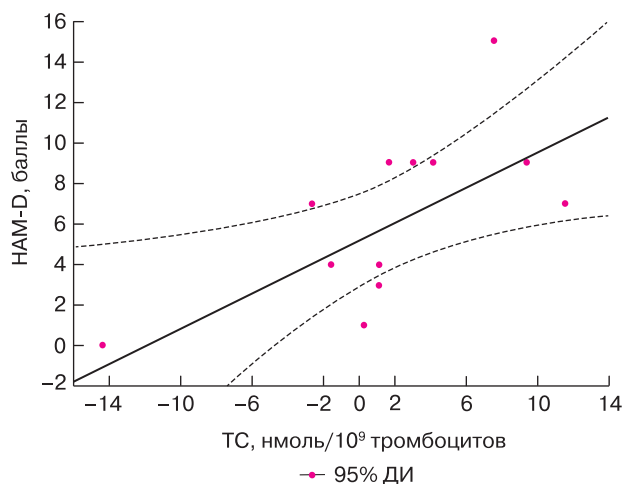


Рис. 2. Взаимосвязь прироста уровня ТС к 28-м суткам со степенью тяжести депрессии по шкале HAM-D ($r = 0,63186$; $p = 0,045$). Здесь и на рис. 3: ДИ – доверительный интервал.

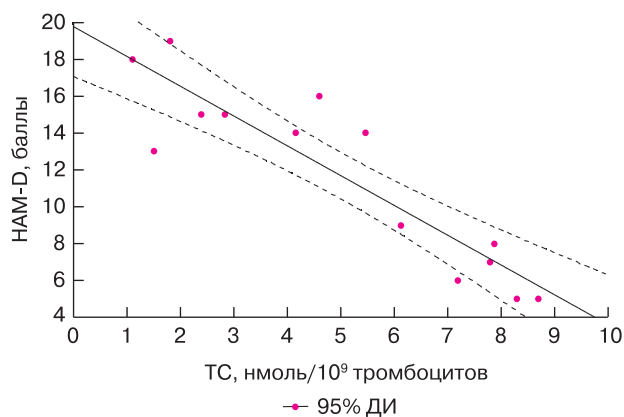


Рис. 3. Взаимосвязь уровня ТС в 1-е сутки инсульта со степенью тяжести депрессии, развившейся отсроченно (баллы по шкале HAM-D через 6 мес = $19,793 - 1,620 \times TC$; $r = -0,9043$).

ционная связь между его повышением и степенью тяжести депрессии ($r = 0,6$; $p = 0,045$) (рис. 2). У больных с тревожными расстройствами была обнаружена прямая корреля-

Таблица 3. Взаимосвязь между концентрацией ТС в 1-е сутки и отсроченным развитием депрессивных расстройств ($M \pm \sigma$)

Переменные	Уровень ТС, нмоль/10 ⁹ тромбоцитов		t-тест	
	группа с депрессией	группа без депрессии	t	p
Депрессия				
3 мес	4,438 ± 0,91	6,10 ± 1,54	-2,97	0,008*
6 мес	4,215 ± 1,45	6,10 ± 1,54	-2,57	0,018*
12 мес	6,588 ± 1,67	6,10 ± 1,54	-0,30	0,170
Псевдопостинсультная депрессия	5,92 ± 1,96	6,10 ± 1,54	0,57	0,570

* Различия по уровням ТС между группами достоверны ($p < 0,01$).

ционная связь между высоким уровнем ТС на 28-е сутки инсульта и степенью тяжести ГТР ($r = 0,86$; $p = 0,01$).

При анализе данных группы больных с развитием аффективных нарушений в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта связи с локализацией очага поражения обнаружено не было. Однако отмечалась достоверная взаимосвязь между исходно низким уровнем ТС (значительно ниже нормы) и отсроченным развитием депрессивных расстройств ($t = -2,97$; $p < 0,05$) (табл. 3).

При сопоставлении уровня ТС в 1-е сутки инсульта и степени тяжести депрессии была обнаружена обратная корреляция между уровнем серотонина и тяжестью депрессивных расстройств, развившихся в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта ($r = -0,9$; $p = 0,0045$) (рис. 3). Низкий уровень ТС был связан с большей тяжестью развившейся в дальнейшем депрессии, что, вероятно, свидетельствует о гипофункции или слабости серотониновой системы у этих пациентов.

Таким образом, низкий уровень ТС (значительно ниже нормы) в 1-е сутки заболевания может служить фактором риска развития депрессии в последующие периоды инсульта.

Заключение

Проведенное исследование показало значимость изменения уровня ТС в развитии аффективных расстройств у больных с церебральным инсультом. Полученные данные указывают на единый патофизиологический механизм возникновения аффективных нарушений в остром периоде инсульта, по-видимому связанный с дисфункцией определенных структур мозга и сопутствующими нейрохимическими изменениями, прежде всего нарушением серотониновой трансмиссии. Отсроченное развитие аффективных нарушений может быть связано с исходно низким уровнем ТС у больных с инсультом независимо от его локализации, что, вероятно, свидетельствует о гипофункции или слабости серотониновой системы у этих пациентов.

Дальнейшие исследования различных аспектов проблемы постинсультных психических нарушений откроют новые возможности более дифференцированной помощи пациентам, перенесшим церебральный инсульт.

Список литературы

1. Ашмарин И.П. Биохимия мозга. М., 1999.
2. Концевой В.А. и др. // Вертеброневрология. 2004. Т. 11. № 3–4. С. 19.
3. Концевой В.А. и др. // Качество жизни. Медицина. 2006. № 2(13). С. 58.
4. Концевой В.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. № 8. С. 4.
5. Петрова Е.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. № 2. С. 4.
6. Скворцова В.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2009. Т. 109. № 9. С. 4.
7. Berg A. et al. // Stroke. 2003. V. 34. № 1. P. 138.
8. Boyer E.W., Shannon M. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. № 11. P. 1112.
9. Burvill P.W. et al. // Br. J. Psychiatry. 1995. V. 166. № 3. P. 320.

10. Camus V. et al. // J. Affect Disord. 2004. V. 81. № 1. P. 1.
11. Castillo C.S. et al. // Am. J. Psychiatry. 1995. V. 152. P. 1174.
12. Chemerinski E. et al. // J. Nerv. Ment. Dis. 2001. V. 189. № 7. P. 421.
13. Coppen A. // Br. J. Psychiatry. 1967. V. 113. P. 1237.
14. Dmitriev A.D. et al. // Clin. Chim. Acta. 2005. V. 356. P. 76.
15. Emerski E., Robinson R. // Psychosomatics. 2000. V. 41. P. 5.
16. Foley K.F. et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2007. V. 292. № 3. P. G779.
17. Frattini P. et al. // Clin. Chim. Acta. 1979. V. 92. P. 353.
18. Gainotti G. et al. // Br. J. Psychiatry. 1999. V. 175. P. 163.
19. Grohmann U. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. 2003. V. 527. P. 47.
20. Hermann W.M. // Advances in Pharmacology-EEG / Ed. by F. Krijzer, W.M. Herrmann. Berlin, 1998. P. 85–106.
21. House A. et al. // Stroke. 2001. V. 32. P. 696.
22. Klehnet J. et al. // Neuroscience. 2009. V. 158. № 3. P. 1184.
23. Maes M., Meltzer H. // Psychopharmacology / Ed. by F. Bloom, D. Kupfer. N.Y., 1995. P. 933–944.
24. Maletic V. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2007. V. 61. № 12. P. 2030.
25. Mega M.S. et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1997. V. 9. P. 315.
26. Mehlman P.T. et al. // Am. J. Psychiatry. 1994. V. 151. № 10. P. 1485.
27. Nestler E.J. et al. // Neuron. 2002. V. 34. P. 13.
28. Passynkova N.R., Volf N.V. // Psychiatry Res. 2001. V. 108. № 3. P. 169.
29. Pletscher A. // Biol. Psychiat. 1991. V. 2. P. 354.
30. Robinson R.G. et al. // Stroke. 1983. V. 14. P. 736.
31. Robinson R.G., Starkstein S.E. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1990. V. 2. P. 1.
32. Robinson R.G. et al. // J. Nerv. Mental. Dis. 1995. V. 173. P. 221.
33. Robinson R.G. // Biol. Psychiatry. 2003. V. 54. № 3. P. 376.
34. Shcherbakova I. et al. // Immunopharmacology. 1999. V. 43. P. 273.
35. Schildkraut J.J. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1965. V. 7. P. 524.
36. Seki T. et al. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2006. V. 43. № 1. P. 102.
37. Sturm J.W. et al. // Stroke. 2004. V. 35. P. 2340.
38. Terroni Lde M. et al. // Rev. Assoc. Med. Bras. 2003. V. 49. № 4. P. 450.
39. Yilmaz G. et al. // Circulation. 2006. V. 113. P. 2105.
40. Van Praag H.M. // Lancet. 1982. V. ii. P. 1259.
41. Verdelho A. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 905.
42. Wade D.T. et al. // Br. J. Psychiatry. 1987. V. 151. P. 200.

Уважаемые коллеги!

Сообщаем вам, что журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология” в 2014 г. преобразован в журнал “Практическая пульмонология”. При этом состав авторов, работающих над изданием, сохраняется и расширяется. В новом журнале значительно усиливается образовательная составляющая, его подзаголовком становится “Журнал непрерывного медицинского образования”. Введены постоянные образовательные рубрики (см. титульный лист). Редакция журнала под руководством шеф-редактора А.С. Белевского уверена, что обновленному изданию по силам стать опорой для новой системы непрерывного образования врачей, поработать на благо врачу и в конечном счете пациенту.

Подписаться на журнал “Практическая пульмонология” вы можете как в Роспечати (индекс 81166), так и в других агентствах. Кроме того, редакционная подписка по льготной цене открыта на сайте издательства “Атмосфера” <http://atm-press.ru> и по телефону (495) 730-63-51. А все подписчики журнала “Атмосфера. Пульмонология и аллергология” в 2014 г. получают вместо него новое издание большего объема и расширенного содержания.

Открыта подписка на журнал непрерывного медицинского образования



“ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал будет выходить 4 раза в год **ВМЕСТО** журнала “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 440 руб., на один номер – 220 руб.

Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51